

УДК 618.4:618.514:534.1

ПРИОРИТЕТНЫЕ ЭФФЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ «ДИОВЕНОР 600» У БЕРЕМЕННЫХ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

И.В. Лакно, С.Г. Соболев, А.Э. Ткачев, Е.А. Даниленко

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина,

Харьковский городской клинический родильный дом с неонатологическим стационаром

РЕЗЮМЕ

Проведено исследование клинических эффектов применения «Дивенор 600» у беременных с фетоплацентарной недостаточностью. Доказано улучшение кровотока в маточных, пуповинной и средней мозговой артериях плода под влиянием этого вида терапии. Установлено возрастание отдельных параметров и суммарной оценки биофизического профиля плода на фоне хронической внутриутробной гипоксии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фетоплацентарная недостаточность, «Дивенор 600», доплерометрия, биофизический профиль плод

ВВЕДЕНИЕ

Фетоплацентарная недостаточность является наиболее частым осложнением гестационного процесса, приводящим к гипоксически-ишемическим поражениям центральной нервной системы плода, кардиопатии, иммунодефициту, порокам костно-мышечной системы и прочим расстройствам. Существующие лечебные мероприятия направлены на улучшение маточно-плацентарного кровообращения, метаболических процессов в плаценте, а также коррекцию иммунологического дисбаланса между матерью и плодом [1, 2, 6]. Тем не менее, внедрение указанных подходов не привело к снижению перинатальной патологии плода. Причина этого явления, по-видимому, заключается в том, что улучшение гемодинамических процессов в маточно-плацентарном звене кровообращения зачастую сопровождается «ущербом» для плода с учетом давно известного феномена «обкрадывания». Альтернативой является применение депротеинизированных экстрактов из крови телят, не обладающих сосудорасширяющим эффектом [1, 2]. Эти препараты обеспечивают усиление процессов метаболизма и тканевого дыхания у плода даже при декомпенсированной фетоплацентарной недостаточности. Однако высокая распространенность вирусных заболеваний крупного рогатого скота, отсутствие предварительного обследования животного сырья ставит под сомнение безопасность их использования.

Поэтому необходим поиск новых путей фармакологической коррекции нарушений маточно-плацентарного кровообращения с учетом интересов плодовой гемодинамики. Мы предприняли попытку обоснования применения веноτονика системного действия «Дивенор 600» у беременных с хронической внутриутробной гипоксией плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические испытания «Дивенор 600» были проведены у беременных в сроках гестации 34–38 недель, которые находились в акушерском стационаре Харьковского городского клинического родильного дома с неонатологическим стационаром. Всего было обследовано 132 пациентки, которых разделили на несколько клинических групп. К I (контрольной) группе было отнесено 30 практически здоровых беременных с физиологическим течением гестационного процесса. Группа II (сравнения) включала в себя 40 беременных с фетоплацентарной недостаточностью, которые получали вазоактивные препараты с жидкостной «нагрузкой», метаболическую терапию. У 10 из них были клинические проявления угрожающих преждевременных родов, что потребовало дополнительного проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Основная (III группа) состояла из двух подгрупп. В IIIA вошли 32 наблюдения беременных с фетоплацентарной недостаточностью на фоне угрожающих преждевременных родов, которым назначили токолитическую, метаболическую терапию, профилактику респираторного дистресса и «Дивенор 600». В IIIB подгруппе были 30 пациенток с фетоплацентарной недостаточностью, получавших метаболическую терапию и «Дивенор 600». Пациентки I группы получали поливитамины для беременных. Вазоактивные препараты (пентоксифиллин, дипиридамол и гексопреналина сульфат) вводили ежедневно внутривенно капельно пациенткам II группы с предварительной «нагрузкой» реополиглюкином. Инфузию дополняли пероральным приемом указанных средств утром и вечером в половинных дозах. Гексопреналину сульфату отдавали предпочтение на фоне угрозы недонашивания беременности. Его назначе-

ние комбинировали с верапамилом для нивелирования отрицательного кардиотропного эффекта. Профилактика респираторного дистресса во всех группах включала в себя фосфатидилхолиновые липосомы по 500 мг внутривенно капельно ежедневно на протяжении 5-7 сут. Метаболическая терапия для всех пациенток была одинаковой и включала в себя: экстракт из сока листьев артишока полевого, инозин, эссенциале, поливитамины. В подгруппе IIIA для «острого» токолиза использовали инфузию 50 мкг гексопреналина сульфата, а затем переходили на пероральный его прием. «Диовенор 600» назначали по 1 таблетке (600 мг) 1 раз в сутки утром за полчаса до еды.

Всем обследованным пациенткам проводили следующие инструментальные исследования:

- ультразвуковую плацентографию, плацентометрию и фетометрию;
- ультразвуковую доплерометрию на аппарате «Esaote Biomedica» AU 4 (Италия);
- спектральный анализ вариабельности сердечного ритма с помощью компьютерного электрокардиографа «Cardiolab 2000» НТЦ «ХАИ – Медика» (Харьков, Украина);
- изучение биофизического профиля плода по Vintzileos et al. (1987г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток III группы, получавших в комплексе терапии «Диовенор 600», значи-

тельно быстрее наступало улучшение кровотока в плодово-пуповинном контуре гемодинамики. В отличие от II группы эти изменения были более выраженными в основной группе (рис.).

Из изученных нами доплерометрических характеристик наиболее значительной динамике подверглись показатели систоло-диастолического отношения в маточной, пуповинной и плодовой средней мозговой артериях у пациенток основной группы (табл. 1). Этот факт можно объяснить улучшением процессов венозного оттока и закономерным снижением диастолической составляющей кровотока сосудов фетоплацентарной системы и, прежде всего, организма плода.

Кровоток в артерии пуповины определяется сократительной функцией сердца плода и сопротивлением сосудов плодовой части плаценты. Состояние кровотока в пуповинной артерии представляет собой наиболее информативный показатель сосудистого сопротивления плацентарного русла. Нормализацию систоло-диастолического отношения в III группе можно объяснить и вазодилатацией плацентарных сосудов без «ущерба» для плода. Поэтому «Диовенор 600» обладает значительными возможностями улучшения микроциркуляторных процессов в плаценте.

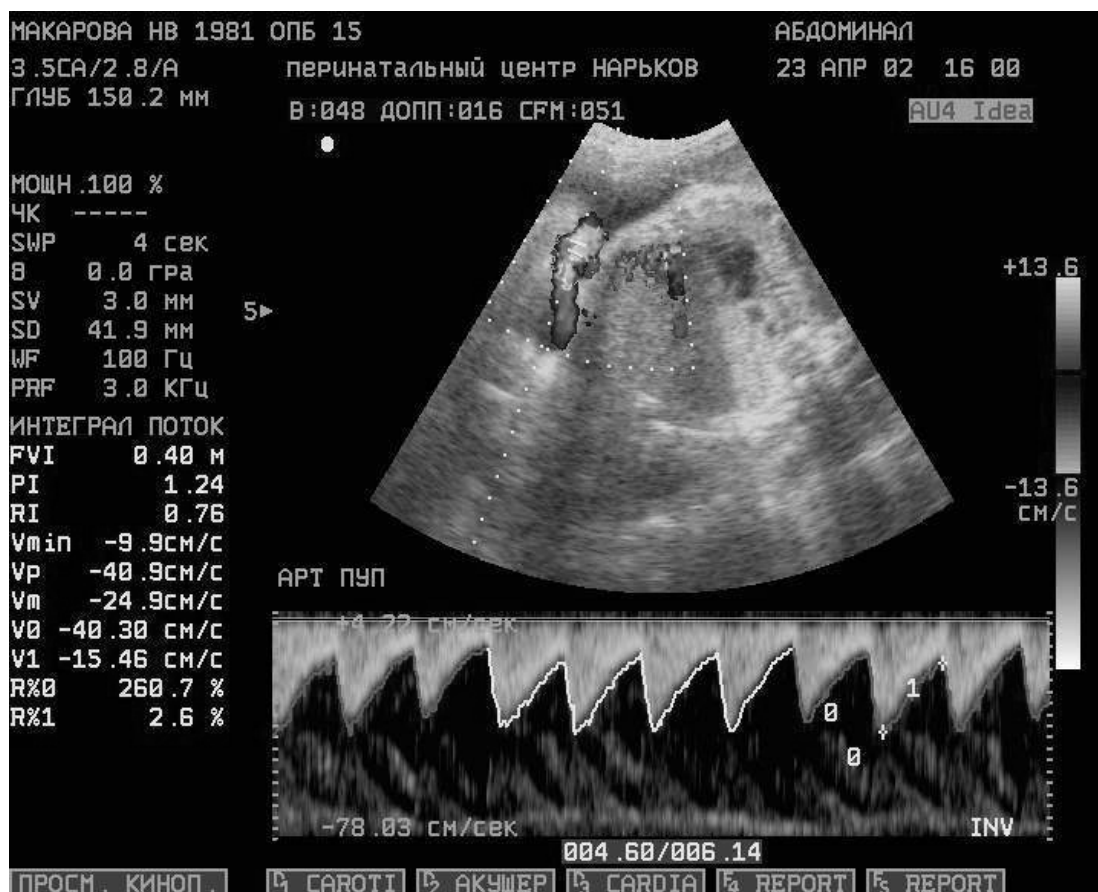


Рис. Нормальный кровоток в артерии пуповины у пациентки, получавшей «Диовенор 600»

Таблица 1

Значения систоло-диастолического отношения у обследованных пациенток

Название сосуда	№ группы	Значения систоло-диастолического отношения	
		До лечения	После лечения
Маточная артерия	I	$2,2 \pm 0,1$	-
	II	$1,6 \pm 0,1^*$	$1,8 \pm 0,1^*$
	III А	$1,5 \pm 0,1^*$	$2,3 \pm 0,1$
	III Б	$1,6 \pm 0,1^*$	$2,2 \pm 0,1$
Артерия пуповины	I	$2,6 \pm 0,1$	-
	II	$2,0 \pm 0,1^*$	$2,1 \pm 0,1^*$
	III А	$1,9 \pm 0,1^*$	$2,6 \pm 0,1$
	III Б	$1,9 \pm 0,1^*$	$2,5 \pm 0,1$
Средняя мозговая артерия	I	$4,4 \pm 0,2$	-
	II	$3,0 \pm 0,1^*$	$3,4 \pm 0,1^*$
	III А	$2,9 \pm 0,1^*$	$4,2 \pm 0,1$
	III Б	$2,75 \pm 0,1^*$	$4,1 \pm 0,1$

*- достоверные различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

Показатели нестрессового теста свидетельствовали, что у плодов с признаками централизации кровообращения (систоло-диастолическое отношение в средней мозговой артерии менее 2,2) возникает ухудшение параметров антенатальной кардиотокографии. Это объясняется «мнимой нормализацией» гемодинамики за счет снижения сердечного выброса плода.

Наши наблюдения совпадают с мнением большинства авторов, что изучение венозных сосудов плода обладает большей прогностической ценностью по сравнению с артерией пуповины [3, 5, 6]. Более того, вы-

раженное улучшение гемодинамических показателей у плодов в III группе было обусловлено и уменьшением реверсного кровотока в фазу систолы предсердий за счет увеличения эластичности правого желудочка.

Изучение параметров биофизического профиля плода наводит на мысль об общности механизмов регуляции сердечной деятельности плода, его дыхательной, двигательной активности, а также тонуса. Повидимому, центральными звеньями регуляторных механизмов являются стволовые структуры мозга плода, кровоснабжение которых ухудшается на фоне гипоксии. В тех

случаях, когда отмечалась нормализация показателей систоло-диастолического отношения в средней мозговой артерии плода (пациентки III группы, получавшие «Диовенор 600»), была зарегистрирована наиболее вы-

раженная положительная динамика суммарной оценки и отдельных параметров биофизического профиля плода (таблица 2 и таблица 3).

Таблица 2

Регрессия показателей биофизического профиля плода у обследованных беременных под влиянием лечения (в соответствии с критерием Уилкоксона-Мана-Уитни)

Параметры биофизического профиля	Показатели регрессии					
	II группа		III А		III Б	
	W	P	W	P	W	P
Нестрессовый тест	+1,2	< 0,05	+5,2	< 0,01	+5,3	< 0,01
Дыхательная активность плода	+1,4	< 0,05	+4,8	< 0,01	+4,6	< 0,01
Двигательная активность плода	+2,4	< 0,05	+4,9	< 0,01	+4,9	< 0,01
Тонус плода	+1,1	< 0,2	+1,8	< 0,05	+2,1	< 0,01
Объем околоплодных вод	+0,2	< 0,5	+0,3	< 0,5	+0,2	< 0,5
Степень зрелости плаценты	+0,3	< 0,5	+0,3	< 0,5	+0,3	< 0,3

Таблица 3

Динамика суммарной оценки и показателей регрессии суммарной оценки биофизического профиля плода под влиянием лечения у обследованных беременных (в соответствии с критерием Уилкоксона-Мана-Уитни)

Клиническая группа	Суммарная оценка биофизического профиля плода		Показатели регрессии	
	До лечения	После лечения	W	P
I	11,2 ± 0,2	-		
II	7,0 ± 0,2	7,8 ± 0,3	+1,4	< 0,01
III А	7,1 ± 0,2	9,9 ± 0,2	+4,7	< 0,001
III Б	7,0 ± 0,1	10,2 ± 0,2	+5,1	< 0,001

Следовательно, основной «мишенью» в нашей работе был продолговатый мозг плода, осуществляющий автономную нервную регуляцию процессов гомеостаза. Не отмечено значительного влияния на показатели объема околоплодных вод и степень зрелости плаценты ни в основной, ни в контрольной группах. Тем не менее, под влиянием лечения венотоником системного действия «Диовенор 600» суммарная оценка биофизического профиля плода во всех случаях свидетельствовала о нормоксическом состоянии (таблица 3).

По данным спектрального анализа сердечного ритма плодов II и III клинических групп установлено снижение мощности спектра в области очень низких (VLF), низких (LF) и высоких (HF) частот. Также отмечалось уменьшение симпато-вагального баланса (LF/HF) до начала лечения по сравнению с плодами контрольной группы ($p < 0,05$). Этот факт находит объяснение с позиций современной нейрокардиологии, то есть представлений об автономной нервной регуляции сердечной деятельности. Под влиянием лечения не отмечено выраженного увеличения числа доменов в области низких частот (LF) во II группе. В противоположность этому уже через трое суток после начала те-

рапии в III группе показатели (LF) и симпато-вагального баланса (HF) достигали значений плодов здоровых беременных ($p > 0,05$). Это еще раз подтверждает наше мнение об улучшении гемодинамических процессов в стволовых структурах головного мозга плодов пациенток, получавших «Диовенор 600» [4].

Интересным результатом является несомненный токолитический эффект «Диовенор 600» в III триместре беременности. В этих сроках происходит формирование разделительного венозного синуса в миометрии беременной матки. Частой ультразвуковой находкой на фоне угрожающих преждевременных родов является расширение венозных синусов межворсинчатого пространства, варикозное расширение вен матки. В IIIА подгруппе эти ультрасонографические феномены исчезали уже после трех суток применения «Диовенор 600». Тогда же наступала и стабильная нормализация тонуса миометрия. Суммарная доза использования токолитиков (гексопреналина сульфата) в IIIА подгруппе была в 5,4 раза меньше, чем у пациенток II группы с угрозой недонашивания. По данным многих исследователей, ухудшение венозного дренажа миометрия вызывает повышенный тонус беременной матки [3, 6].

У п'яти пацієнток ІІА підгрупи до початку лікування були проявлення отечного синдрому нижніх кінчностей без супутньої гіпертензії. Отеки голених на фоні застосування «Діовенор 600» проходили к 5 суткам лікування, що пов'язано з покращенням мікроциркуляції, крово- і лімфооттока. Однак мале кількість спостережень не дозволяє робити остаточні висновки.

ВИВОДИ

1. Застосування «Діовенор 600» покращує кровопостачання стовових структур мозку плода, нормалізує складні інтегративні впливи на варіабельність частоти серцевих скорочень.
2. Назначення «Діовенор 600» сприяє

зростанню величини окремих параметрів і сумарної оцінки біофізичного профілю плода на фоні хронічної внутрішньочеревної гіпоксії.

3. «Діовенор 600» має токолітичний ефект, що пов'язано з покращенням гемодинаміки в венозних колекторах міометрія і плаценти, малого таза і черевної порожнини.
4. Венотонік системного дії «Діовенор 600» має протипухлинний і дезагрегантний ефекти.
5. Дальніші дослідження клінічних ефектів «Діовенор 600» при різній гестаційній патології дозволяють розширити спектр показань до його застосування в акушерстві.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клінічні лекції по акушерству і гінекології / Під ред. Стрижаківа А.Н., Давидова А.И., Белоцерковцевої Л.Д. -М.: Медицина. 2000. 380 с.
2. Парашук Ю.С., Грищенко О.В., Лахно И.В. і др. Ведення вагітності і родов при фетоплацентарній недостатності. -Харків: Торнадо. 2001. 116 с.
3. Савицький Г.А. Біомеханіка відкриття шийки матки в родах. -СПб.: Елбі. 1999. 117 с.
4. Lakhno I., Dolgova I. //Abstract book of the First Students Scientific Conference in Oslo, Norway. Oslo:GCS Media AS. 2002. P. 37.
5. Rantonen T.,Ekholm E., Siira S., et. al. // Early Hum. Dev. 2001. Vol. 60. № 3. P. 233-238.
6. Sebire N.J., Talbert D. // Med. Hypothesis.2001.Vol. 57. № 3. P. 354-357.

ПРІОРИТЕТНІ ЕФЕКТИ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ «ДІОВЕНОР 600» У ВАГІТНИХ З ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

І.В. Лахно, С.Г. Соболев, А.Е. Ткачов, Є.О. Даниленко

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна,

Харківський міський клінічний пологовий будинок з неонатологічним стаціонаром

РЕЗЮМЕ

Проведено дослідження клінічних ефектів застосування «Діовенор 600» у вагітних з фетоплацентарною недостатністю. Показано покращення кровообігу в маткових, пуповинній та середній артерії мозку плоду під впливом цього виду терапії. Встановлено підвищення окремих параметрів та сумарної оцінки біофізичного профілю плода на тлі хронічної внутрішньочеревної гіпоксії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фетоплацентарна недостатність, «Діовенор 600», доплерометрія, біофізичний профіль плоду

THE PRIOR EFFECTS OF “DIOVENOR 600” CLINICAL APPLICATION IN PREGNANT WOMEN WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

I.V. Lakhno, S.G. Sobol, A.E. Tkachyov, E.A. Danilenko

V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv maternal hospital with neonatal clinic

SUMMARY

It was investigated clinical effects of “Diovenor 600” administration in patients with fetoplacental insufficiency. It was shown the optimization of haemodynamics in uterine cord and cerebral media fetal arteries due to such a method of treatment. Total biophysical profile score and its separate parameters were improved in patients with fetal distress.

KEY WORDS: fetoplacental insufficiency, “Diovenor 600”, doppler ultrasonography, fetal biophysical profile